Zur Kenntnis der Thiazol-carbonsäuren

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

JEAN JUNOD
aus Travers (Neuchâtel)

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.
1949

Zur Kenntnis der Thiazol-carbonsäuren

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

JEAN JUNOD
aus Travers (Neuchâtel)

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.
1949

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 24. Februar 1948.

Prof. Dr. *M. Fierz*
Dekan.

Herrn *Jean Junod* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 24. Febr. 1948 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 24. Febr. 1948 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Zur Kenntnis der Thiazol-carbonsäuren

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek Bern.

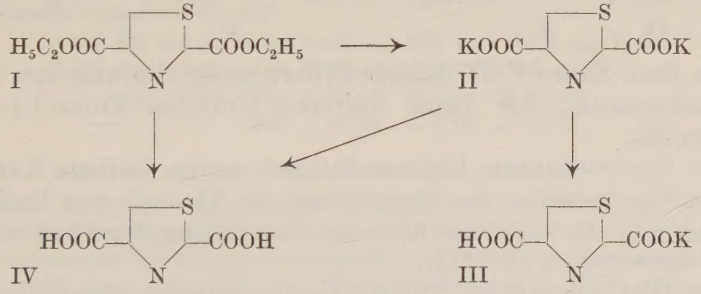
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXXI, Fasciculus Quintus, 1948.

Über Carbonsäuren des Thiazols

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Struktur des Thiazols haben wir bereits früher[1]) über die Eigenschaften der drei Thiazol-monocarbonsäuren sowie der Thiazol-4,5-dicarbonsäure berichtet.

In der vorliegenden Mitteilung wird die Synthese der Thiazol-2,4-dicarbonsäure (IV) und der Thiazol-tricarbonsäure (VIII) beschrieben. Die erstere konnte aus Brombrenztraubensäure-äthylester[2]) und Thio-oxaminsäure-äthylester in Form ihres Diäthylesters vom Smp. 43—44° erhalten werden. Durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge erhält man daraus das Dikaliumsalz II. Beim Ansäuern dieses Salzes mit Essigsäure entsteht ein Monokaliumsalz III, dessen freie Carboxylgruppe sich vermutlich in 4-Stellung befindet; es lässt sich auf 250° erhitzen, ohne zu decarboxylieren.



Beim Erhitzen auf 140° oder beim Erwärmen in salzsaurer Lösung geht die freie Thiazol-2,4-dicarbonsäure (IV) unter teilweiser Decarboxylierung in Thiazol-4-carbonsäure über[3]). Ein Monoammoniumsalz entsteht aus der Lösung der Dicarbonsäure in Ammoniak beim Versetzen mit Eisessig.

Der Triäthylester der Thiazol-tricarbonsäure (V) wurde aus Chloroxalessigsäure-diäthylester und Thiooxaminsäure-äthylester erhalten.

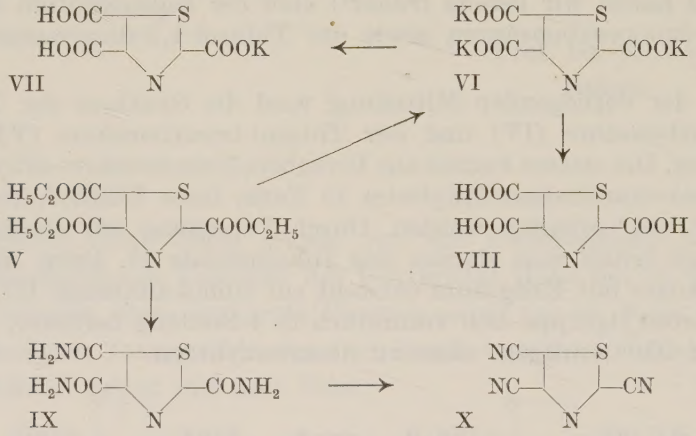
---

[1]) Thiazol-2-carbonsäure: *H. Erlenmeyer, R. Marbet* und *H. Schenkel*, Helv. **28**, 924 (1945); Thiazol-4-carbonsäure und Thiazol-5-carbonsäure: *H. Erlenmeyer* und *Ch. J. Morel*, Helv. **25**, 1073 (1942); Thiazol-4,5-dicarbonsäure: *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*, Helv. **20**, 204 (1937).

[2]) Vgl. *M. Aeberli*, Diss. Basel 1948.

[3]) Zur Decarboxylierung der Thiazol-carbonsäuren vgl. *H. Schenkel* und *M. Schenkel-Rudin*, Helv. **31**, 924 (1948).

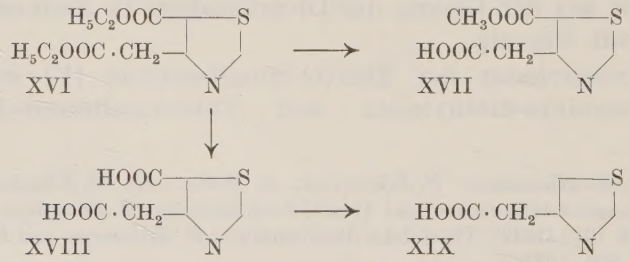
Die Verseifung des Esters V mit alkoholischer Kalilauge führte zum Trikaliumsalz VI, das mit konz. Salzsäure ein Monokaliumsalz liefert. Da dieses bis 200° nicht decarboxyliert, kann angenommen werden, dass ihm die Formel VII zukommt. Mit 60-proz. Schwefelsäure erhält man aus dem Trikaliumsalz die freie Thiazoltricarbonsäure (VIII). Der Umsatz des Triesters V mit Ammoniak führt zum Triamid IX, das seinerseits mit Phosphorpentoxyd in das Trinitril X übergeht.



Die freie Säure VIII decarboxyliert unter Bildung der Thiazol-4,5-dicarbonsäure, die beim weiteren Erhitzen Thiazol-4-carbonsäure ergibt.

Für die erwähnten Untersuchungen waren sodann Kenntnisse über die Eigenschaften der Essigsäuren des Thiazols von Bedeutung. Wir berichten im folgenden über die Darstellung der Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure (XVIII).

Der Diäthylester der Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure (XVI), deren 2-Sulfanilamido-derivat in der Literatur beschrieben ist[1]), entsteht bei der Kondensation von Chloraceton-dicarbonsäure-diäthylester mit Thioformamid in ätherischer Lösung.



[1]) *J. M. Sprague, R. M. Lincoln* und *C. Ziegler*, Am. Soc. **68**, 266 (1946). Bei der Decarboxylierung dieser Verbindung werden gleichzeitig beide Carboxylgruppen abgespalten; man erhält so 2-Sulfanilamido-4-methyl-thiazol.

Versetzt man den Diäthylester mit kalter methylalkoholischer Kalilauge, so erhält man unter partieller Verseifung und gleichzeitiger Umesterung 5-Carbomethoxy-thiazol-4-essigsäure (XVII). Die Stellung der freien Carboxylgruppe in dieser Verbindung ergibt sich aus deren Verhalten beim Erhitzen: unter CO_2-Abspaltung bildet sich der 4-Methylthiazol-5-carbonsäuremethylester.

Bei der Verseifung des Diäthylesters mit heisser alkoholischer Kalilauge entsteht die Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure, die ihrerseits bei der Decarboxylierung in Thiazol-4-essigsäure (XIX) übergeht.

Experimenteller Teil.

Thiazol-2,4-dicarbonsäure-diäthylester (I).

40 g Brom-brenztraubensäure-äthylester werden mit 27 g Thio-oxaminsäure-äthylester auf dem Wasserbad erwärmt, wobei unter Aufschäumen und Bromwasserstoffentwicklung Kondensation eintritt. Nach weiterem, einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wird mit Wasser versetzt, mit Soda neutralisiert, dann mit Äther versetzt und vom abgeschiedenen Schwefel abfiltriert. Die wässerige Phase wird noch dreimal ausgeäthert und die Ätherauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand wird im Vakuum destilliert, das Destillat vom mitdestillierten Schwefel abfiltriert und nochmals destilliert. Man erhält so 18 g (47% der Theorie) Thiazol-2,4-dicarbonsäure-diäthylester (I) vom $Sdp._1$ 149—150°. Das Destillat krystallisiert nach einiger Zeit. Nach viermaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther erhält man weisse Krystalle vom Smp. 43—44°.

3,947 mg Subst. gaben 6,812 mg CO_2 und 1,672 mg H_2O
5,053 mg Subst. gaben 0,266 cm^3 N_2 (23°, 743 mm)
$C_9H_{11}O_4NS$ Ber. C 47,15 H 4,84 N 6,11%
Gef. „ 47,10 „ 4,74 „ 5,94%

Dikaliumsalz der Thiazol-2,4-dicarbonsäure (II).

7 g Ester I in 20 cm^3 Alkohol werden mit 4 g KOH in 5 cm^3 Wasser auf dem Wasserbad fast zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Kaliumsalz wird abgesaugt, in wenig Wasser aufgenommen und mit Alkohol ausgefällt. Nach Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol erhält man 4,5 g (60% der Theorie) Kaliumsalz in Form silberglänzender Blättchen.

5,316 mg Subst. gaben 0,265 cm^3 N_2 (22°, 746 mm)
$C_5HO_4NSK_2$ Ber. N 5,62% Gef. N 5,66%

Mono-kaliumsalz der Thiazol-2,4-dicarbonsäure (III).

Das Dikaliumsalz wird in sehr wenig Wasser gelöst, mit Eisessig versetzt, das Monokaliumsalz mit Alkohol gefällt, abgesaugt und mit Alkohol ausgewaschen. Es lässt sich unzersetzt auf 200° erwärmen. Es wurde potentiometrisch titriert.

21,3 mg Subst. verbrauchten 1,035 cm^3 0,1-n. NaOH
(ber. 1,009 cm^3)

Thiazol-2,4-dicarbonsäure (IV).

Beim Ansäuern einer konz. Lösung des Mono- oder Dikaliumsalzes mit konz. HCl fällt die freie Säure als weisses Pulver aus.

3,966 mg Subst. gaben 0,279 cm^3 N_2 (23°, 737 mm)
$C_5H_3O_4NS$ Ber. N 8,09% Gef. N 7,87%

Die Säure decarboxyliert beim Erhitzen auf 140° ohne zu schmelzen oder beim Erwärmen der Lösung in 2-n. HCl auf dem Wasserbad. Die resultierende Thiazol-4-carbonsäure schmilzt nach Umkrystallisieren aus Amylalkohol bei 194°. Die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat vom Smp. 195°[1]) ergab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Mono-ammoniumsalz der Thiazol-2,4-dicarbonsäure.

Wird die konz. Lösung der freien Säure in wässerigem Ammoniak mit Eisessig versetzt, so fällt das saure Ammoniumsalz als weisser Niederschlag aus. Es wurde potentiometrisch titriert. 27 mg Substanz verbrauchten 1,41 cm³ 0,1-n. NaOH (ber. 1,42 cm³).

Thiazol-tricarbonsäure-triäthylester (V).

26 g Thio-oxaminsäure-äthylester und 44 g Chlor-oxalessigsäure-diäthylester werden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei unter Aufschäumen und HCl-Abspaltung Reaktion eintritt. Nach halbstündigem Erwärmen versetzt man mit einer konz. Natriumacetatlösung und äthert aus. Nach viermaligem Destillieren des Ätherrückstandes im Hochvakuum (von abgeschiedenem Schwefel wird jeweils abfiltriert) erhält man 30 g (50,3% der Theorie) eines dicken, gelben Öls vom Sdp. 126—130° (10^{-2} mm).

6,484 mg Subst. gaben 11,298 mg CO_2 und 2,936 mg H_2O
6,360 mg Subst. gaben 0,261 cm³ N_2 (27°, 742 mm)
$C_{12}H_{15}O_6NS$ Ber. C 47,84 H 5,00 N 4,65%
Gef. „ 47,56 „ 4,95 „ 4,56%

Trikaliumsalz der Thiazol-tricarbonsäure (VI).

3 g Ester in 5 cm³ Alkohol werden mit 2 g KOH in 3 cm³ Wasser auf dem Wasserbad erwärmt. Unter heftigem Aufsieden tritt Verseifung ein und das Kaliumsalz scheidet sich ab. Der Alkohol wird abdestilliert und der Rückstand aus wenig Wasser umkrystallisiert. Man erhält so 2,5 g Trikaliumsalz (75,8% der Theorie) in Form farbloser Nädelchen.

6,680 mg Subst. gaben 0,240 cm³ N_2 (26°, 740 mm)
$C_6O_6NSK_3$ Ber. N 4,23% Gef. N 3,99%

Monokaliumsalz der Thiazol-tricarbonsäure (VII).

Versetzt man die Lösung des Trikaliumsalzes in wenig Wasser (unter Kühlung mit Eis-Kochsalz) mit 20-proz. HCl, so fällt das Monokaliumsalz aus, das sich oberhalb 200° braun färbt, ohne zu schmelzen.

4,048 mg Subst. gaben 0,203 cm³ N_2 (27°, 739 mm)
$C_6H_2O_6NSK$ Ber. N 5,49% Gef. N 5,55%

Die potentiometrische Titration mit 0,0975-n. NaOH ergab bei einer Einwaage von 28,9 mg zwei Potentialsprünge bei 1,19 cm³ bzw. 2,36 cm³ (ber. 1,16 bzw. 2,32 cm³).

Thiazol-tricarbonsäure (VIII).

Säuert man die konz. Lösung des Trikaliumsalzes unter Eiskühlung mit 60-proz. H_2SO_4 an, so erhält man die freie Säure, die abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert wird. Sie schmilzt bei 174° unter Decarboxylierung, der Rückstand schmilzt nach dem Erstarren bei 193°. Diese Schmelzpunkte entsprechen denjenigen der Thiazol-4,5-dicarbonsäure und der Thiazol-4-carbonsäure. Die Decarboxylierung der Tricarbonsäure tritt auch beim Erwärmen in 2-n. HCl auf dem Wasserbad ein. Der Rückstand erweist sich nach Umkrystallisieren aus Wasser als Thiazol-4,5-dicarbonsäure vom Smp. 175°.

Die Tricarbonsäure, die nicht ganz aschefrei erhalten werden konnte, wurde potentiometrisch titriert.

12,4 mg Subst. verbrauchten 1,67 cm³ 0,1-n. NaOH
(ber. 1,71 cm³)

[1]) *H. Erlenmeyer* und *Ch. J. Morel*, Helv. **25**, 1073 (1942).

Thiazol-tricarbonsäure-triamid (IX).

4 g Triäthylester V werden mit 20 cm³ bei 0° mit NH_3-gesättigtem Alkohol 3 Stunden im Autoklaven auf 120° erwärmt. Das Reaktionsprodukt, ein braunes Pulver, bildet, aus viel Nitrobenzol umkrystallisiert, glänzende, gelbliche Blättchen, die sich über 200° dunkel färben und zersetzen. Ausbeute 2,5 g (88% der Theorie).

1,517 mg Subst. gaben 0,348 cm³ N_2 (19°, 743 mm)
$C_6H_6O_3N_4S$ Ber. N 26,16 Gef. N 26,22%

Thiazol-tricarbonsäure-trinitril (X).

1 g rohes Triamid IX wird mit 4 g P_2O_5 bei 10^{-3} mm und 200° sublimiert, das Sublimat wird zur Reinigung von mitsublimiertem P_2O_5 mit Wasser gewaschen. So erhält man aus 5 g Amid in 5 Portionen 1,2 g (32% der Theorie) Trinitril, das nach Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 127° schmilzt. Es färbt sich am Licht langsam blau.

0,992 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N_2 (26°, 743 mm)
C_6N_4S Ber. N 34,77% Gef. N 34,88%

Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure-diäthylester (XVI).

Zu Chlor-aceton-dicarbonsäure-diäthylester, erhalten aus 40 g Aceton-dicarbonsäure-diäthylester und 27 g Sulfurylchlorid[1]), wurde ein Überschuss ätherischer Thioformamidlösung gegeben und der Äther langsam auf dem Wasserbad abdestilliert. Gegen Ende der Destillation tritt Kondensation ein. Es wird noch ½ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, das Reaktionsgemisch in HCl aufgenommen und nichtbasische Anteile ausgeäthert. Dann wird mit fester Soda neutralisiert, der Ester in Äther aufgenommen, die Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum fraktioniert. Man erhält so 17 g (35,3% der Theorie) Ester vom $Sdp._{11}$ 170—173°. Nochmalige Destillation liefert ein hellgelbes Öl vom $Sdp._{11}$ 171°.

2,787 mg Subst. gaben 0,143 cm³ N_2 (19°, 752 mm)
$C_{10}H_{13}O_4NS$ Ber. N 5,76% Gef. N 5,94%

5-Carbomethoxy-thiazol-4-essigsäure (XVII).

2,5 g Diäthylester XVI werden mit 2 g KOH in 20 cm³ Methanol versetzt, wobei unter leichter Erwärmung partielle Verseifung und Umesterung eintreten. Es fallen hierbei 1,2 g (53% der Theorie) Kaliumsalz des Halbesters aus.

1 g des Salzes wird in 4 cm³ Wasser gelöst und mit konz. HCl versetzt, wobei man 0,7 g (83% der Theorie) 5-Carboxymethyl-thiazol-4-essigsäure erhält. Schmelzpunkt nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Benzol 147—148°.

4,348 mg Subst. gaben 6,690 mg CO_2 und 1,249 mg H_2O
4,171 mg Subst. gaben 0,251 cm³ N_2 (23°, 741 mm)
$C_7H_7O_4NS$ Ber. C 41,79 H 3,48 N 6,97%
Gef. „ 41,99 „ 3,22 „ 6,77%

Decarboxylierung.

200 mg des Halbesters XVII werden langsam auf 200° erhitzt. Bei 155° beginnt die CO_2-Abspaltung. Nach halbstündigem Erhitzen auf 200° sublimiert man den Rückstand bei 13 mm, wobei man die Temperatur bis 150° steigert. Das Sublimat schmilzt nach Umkrystallisieren aus Äther bei 74—75° und zeigt keine Schmelzpunktserniedrigung mit reinem 4-Methylthiazol-5-carbonsäuremethylester vom Smp. 75°[2]).

---

[1]) *J. M. Sprague, R. M. Lincoln* und *C. Ziegler*, loc. cit.
[2]) *M. Wohmann*, A. **259**, 293 (1890).

Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure (XVIII).

6 g Diäthylester XVI werden in 10 cm^3 Alkohol mit 4 g KOH in 6 cm^3 Wasser auf dem Wasserbad erwärmt, wobei unter Aufsieden Verseifung eintritt. Der Alkohol wird auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand mit HCl (1:1) versetzt. Nach Umkrystallisieren aus Wasser erhält man 3,8 g (82% der Theorie) Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure, die nach weiterem, zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser den Smp. 189—190° zeigt.

3,910 mg Subst. gaben 5,525 mg CO_2 und 1,047 mg H_2O
3,997 mg Subst. gaben 0,262 cm^3 N_2 (23°, 743 mm)
$C_6H_5O_4NS$ Ber. C 38,51 H 2,69 N 7,49%
Gef. „ 38,56 „ 3,00 „ 7,39%

Decarboxylierung.

0,5 g Säure XVIII werden 20 Minuten trocken auf 190—195° erhitzt. Der Rückstand wird aus Benzol umkrystallisiert und bei 125°/14 mm sublimiert. Eine Mischprobe der so erhaltenen, bei 132—134° schmelzenden Nadeln mit reiner Thiazol-4-essigsäure vom Smp. 134°[1][2]) schmolz bei 133—134°. Mit Thionylchlorid trat Blaufärbung auf[2]). Decarboxylierung in HCl (1:1) bei 100° gelang nicht, die Säure blieb hierbei unverändert.

[1]) *H. Erlenmeyer* und *Ch. J. Morel*, Helv. **28**, 362 (1945).
[2]) *E. R. H. Jones, F. A. Robinson* und *M. N. Strachan*, loc. cit.

Curriculum vitae.

Ich, *Jean Junod*, wurde am 21. Juli 1916 in Basel geboren als Sohn des Jean Junod, Postbeamter von Travers (Neuchâtel) und seiner Gattin Berthe, geb. Steudler von La-Chaux-de-Fonds (Neuchâtel).

Ich besuchte die Primarschule und die erste und zweite Klasse der Unteren Realschule in Basel. Dann trat ich in das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium über, in dem ich im April 1937 die Maturitätsprüfung ablegte.

Im Mai desselben Jahres immatrikulierte ich mich an der Universität Basel, um Chemie zu studieren. Ich arbeitete zuerst in der anorganischen Abteilung der chemischen Anstalt unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Fichter, dann bei Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer. Vor ihm legte ich im März 1941 das Vorexamen in anorganischer und analytischer Chemie ab.

Im Sommersemester absolvierte ich das physikalisch-chemische Praktikum unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Kuhn und bestand das Vorexamen in physikalischer Chemie im Juli 1941.

Vom Wintersemester 1941 an war ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Ruggli mit organischen Arbeiten beschäftigt und bestand im Februar 1944 das Vorexamen in organischer Chemie.

An meiner Dissertation, die unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer entstand, arbeitete ich vom Juni 1944 bis September 1947.

Im Verlauf meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten: H. Erlenmeyer, F. Fichter, M. Geiger, A. Hagenbach, W. Kuhn, E. Miescher, H. Mohler, P. Ruggli, G. Senn.

Allen diesen Herren möchte ich bestens danken.

Meinen besondern Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer für seine wertvollen Anregungen und Ratschläge aussprechen, sowie auch Herrn Prof. Dr. M. Geiger für das mir stets erwiesene Wohlwollen.